

06.10.2004

日本特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

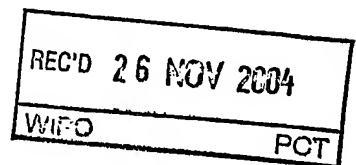
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年10月 3日

出願番号  
Application Number: 特願2003-345740

[ST. 10/C]: [JP2003-345740]

出願人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

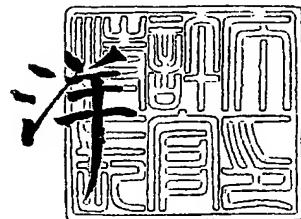


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

八 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03187  
【提出日】 平成15年10月 3日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府高槻市沢良木町 12-14  
  【氏名】 浅川 智子  
【特許出願人】  
  【識別番号】 000002934  
  【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
  【識別番号】 100114041  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
  【識別番号】 100106323  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 関口 陽  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 005142  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 要約書 1  
  【包括委任状番号】 9909276  
  【包括委任状番号】 0203423

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

ジペプチジルペプチダーゼーIV阻害薬を含有してなるスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤。

【請求項2】

スルフォニルウレア2次無効がスルフォニルウレア化合物に起因する請求項1記載の剤。

【請求項3】

スルフォニルウレア2次無効が速効性インスリン分泌促進薬に起因する請求項1記載の剤

。

【書類名】明細書

【発明の名称】糖尿病治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼーIV(本明細書中、DPP-IVと略記することがある)阻害薬を含有してなるスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

スルフォニルウレア化合物（以下、SU剤と略記することがある）は、経口血糖低下剤の第一選択薬として汎用されている。しかしながら、SU剤を糖尿病患者に連続投与した場合に十分な血糖低下効果が得られないという状態、すなわち、スルフォニルウレア2次無効(Sulfonylurea secondary failure)が引き起こされる。

スルフォニルウレア2次無効糖尿病患者においては、SU剤投与による治療効果を期待できないため、インスリン製剤による治療がなされている。

一方、DPP-IV阻害薬は、糖尿病治療薬などとして有用であることが知られている（例えば、特許文献1参照）。

【0003】

【特許文献1】国際公開第W002/062764号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏するスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤を提供することである。

【0005】

本発明のさらなる目的は、スルフォニルウレア2次無効糖尿病患者に対してインスリン製剤を投与（特に長期投与）する場合に誘発される、血管合併症や低血糖などの副作用がなく、優れた治療効果を有するスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、銳意研究した結果、DPP-IV阻害薬がスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤として有用であることを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

- 1) DPP-IV阻害薬を含有してなるスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤；
- 2) スルフォニルウレア2次無効がスルフォニルウレア化合物に起因する前記1)記載の剤；
- 3) スルフォニルウレア2次無効が速効性インスリン分泌促進薬に起因する前記1)記載の剤；などに関する。

【発明の効果】

【0007】

本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本明細書中、DPP-IV阻害薬は、DPP-IV [生化学国際連合命名委員会（IUBMB）による分類：EC3.4.14.5] の酵素活性を阻害する化合物を意味する。該化合物は、ペプチド性

または非ペプチド性のいずれであってもよいが、非ペプチド性のものが好ましい。

また、DPP-IV阻害薬は、DPP-IV阻害活性が保持されている限り、その形態が生体内への投与前後で異なっていてもよい。すなわち、DPP-IV阻害薬は、生体内での代謝を受けて構造変化体となった後にDPP-IV阻害活性を有する「活性代謝物」であってもよい。さらに、DPP-IV阻害薬は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により活性体に変化する「プロドラッグ」であってもよい。

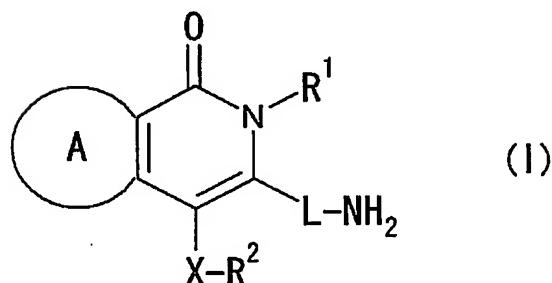
なお、DPP-IV阻害活性は、例えば「レイモンド（Raymond）らの方法（ダイアビーティーズ（Diabetes）、47巻、1253-1258頁、1998年）」を利用した方法により確認することができる。

#### 【0009】

DPP-IV阻害薬の具体例としては、以下の化合物（1）～（8）が挙げられる。

（1）WO2002/062764に記載された式：

#### 【化1】



[式中、A環は置換されていてもよい5-10員芳香環を、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、  
Xは結合手、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または-NR<sup>3</sup>-（R<sup>3</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）を；  
Lは2価の炭化水素基を示す]で表される化合物またはその塩。

#### 【0010】

式（I）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リシン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

式（I）で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

#### 【0011】

式(I)で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。  
(化合物I-a)

A環が、

- 1) シアノ基；
  - 2) カルバモイル基またはカルボキシル基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくはエチル）またはC<sub>2-10</sub>アルケニル基（好ましくはエテニル）；
  - 3) 置換されていてもよいヒドロキシ基〔好ましくは、カルバモイル基、カルボキシル基および炭素数2～5のアルコキシカルボニル基（好ましくはメトキシカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルコキシ基（好ましくはメトキシ、イソプロポキシ）；ヒドロキシ基；炭素数7～13のアラルキルオキシ基（好ましくはベンジルオキシ）〕〔さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ〕；
  - 4) アシリル基〔好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル（好ましくはアセチル）、カルバモイル、モノーまたはジー（ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル）一カルバモイル（好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、エトキシカルボニルメチルカルバモイルなど）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルバモイル（好ましくはシクロプロピルカルバモイル）、C<sub>7-13</sub>アラルキルカルバモイル（好ましくはベンジルカルバモイル）、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環カルボニル（好ましくはピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル）、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル（好ましくはメチルスルホニル）、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル（好ましくはメチルスルフィニル）、カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（好ましくはメトキシカルボニル）、チオカルバモイル〕；
  - 5) 置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、カルバモイルアミノ）；
  - 6) 置換されていてもよいチオール基〔好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数1～10のアルキルチオ基（好ましくはメチルチオ）〕；
  - 7) 置換されていてもよい複素環基〔好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくはメチル、トリフルオロメチル）、カルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基（好ましくはエトキシカルボニル）、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>2-10</sub>アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ）、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ）、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-10</sub>アルキルカルバモイルアミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ）、C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニルアミノ基、C<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ）、C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイルアミノ基（例、メトキシカルバモイルアミノ）から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよい芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル）または非芳香族複素環基（好ましくは、ジオキソインンドール、5-オキソオキサジアゾール-3-イル、5-オキソチアジアゾール-3-イル）〕；
  - 8) アミジノ基；
- から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環；
- R<sup>1</sup>が炭素数4ないし10のアルキル基（好ましくはイソブチル、ネオペンチル）または炭素数4ないし10のシクロアルキルアルキル基（好ましくはシクロプロピルメチル）；
- R<sup>2</sup>がハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素）およびC<sub>1-6</sub>アルキル（好ましくはメチル）から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）；
- Xが結合手；

LがC<sub>1-10</sub>アルキレン（好ましくは-CH<sub>2</sub>-）；である化合物。

【0012】

(化合物I-b)

A環が、

- 1) 炭素数2～8のアルコキシカルボニル基（好ましくはエトキシカルボニル）またはカルバモイル基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくはエチル）またはC<sub>2-10</sub>アルケニル基（好ましくはエテニル）；
- 2) 置換されていてもよいヒドロキシ基〔好ましくは、カルバモイル基で置換されていてもよい炭素数1～10のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）；さらに好ましくは、カルバモイルメトキシ〕；
- 3) アシリル基（好ましくはカルバモイル、チオカルバモイル、カルボキシリル）；
- 4) 置換されていてもよい複素環基〔好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくはメチル）、カルボキシリル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基（好ましくはエトキシカルボニル）、シアノ基、カルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ-C<sub>2-10</sub>アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、イソペンタノイルアミノ）、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ）、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-10</sub>アルキルカルバモイルアミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ、ジメチルカルバモイルアミノ）、C<sub>6-14</sub>アリールカルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルカルボニルアミノ基、C<sub>7-13</sub>アラルキルオキシカルボニルアミノ基、モノーまたはジ-C<sub>1-10</sub>アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ）、C<sub>6-14</sub>アリールスルホニルアミノ基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシカルバモイルアミノ基（例、メトキシカルバモイルアミノ）から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル）または非芳香族複素環基（好ましくは、5-オキソオキサジアゾール-3-イール）〕；

から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

R<sup>1</sup>が炭素数4ないし10のアルキル基（好ましくはイソブチル、ネオペンチル）または炭素数4ないし10のシクロアルキルアルキル基（好ましくはシクロプロピルメチル）；

R<sup>2</sup>が1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基（好ましくはブチル）；

Xが-O-；

LがC<sub>1-10</sub>アルキレン（好ましくは-CH<sub>2</sub>-）；である化合物。

【0013】

式(I)で表される化合物のなかでも、とりわけ2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル；

2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸；

2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド；

2-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸エチル；

(E)-3-[3-(アミノメチル)-4-ブトキシ-2-イソブチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-2-プロペナミド；

(E)-3-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリル]-2-プロペナミド；

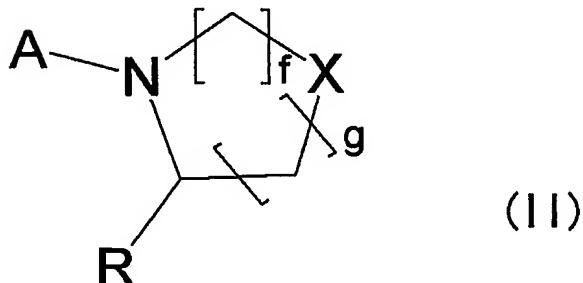
3-(アミノメチル)-2-イソブチル-1-オキソ-4-フェニル-1, 2-ジヒドロ-6-イソキノリンカルボキサミド；

2-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-イソキノリル]オキシアセタミドなどが好ましい。

【0014】

(2) WO95/15309などに記載された式：

【化2】



[式中、fは1または2を；gは0, 1または2を；Xは-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-または-NR<sup>3</sup>-（R<sup>3</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）を；Rは水素原子、シアノ基、-CHO、-B(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>3</sup>)、-CCR<sup>4</sup>または-CH=NR<sup>5</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、フッ素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、シアノ基、ニトロ基、-OR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>または-COR<sup>3</sup>を（R<sup>3</sup>は前記と同意義を示す）；R<sup>5</sup>はフェニル基、水酸基、-OR<sup>3</sup>、-OCOR<sup>3</sup>またはベンジルオキシ基を（R<sup>3</sup>は前記と同意義を示す）を；Aは置換されていてもよいアミノ酸残基を示す]で表される化合物またはその塩。

式中、R<sup>3</sup>で示されるC<sub>1-6</sub>アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。

【0015】

Aで示される「置換されていてもよいアミノ酸残基」におけるアミノ酸残基としては、α-アミノ酸またはβ-アミノ酸から、これらアミノ酸を構成するカルボキシル基のOHを除去した基が挙げられる。

ここで、α-アミノ酸としては、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、シトルリン、オルニチン、ホモシステイン等が挙げられる。

β-アミノ酸としては、例えばβ-アラニン、β-アミノシクロプロパン酸、β-アミノシクロブタン酸、β-アミノシクロペプタン酸、β-アミノシクロヘキサン酸、β-アミノシクロヘプタン酸、β-アミノシクロオクタン酸が挙げられる。該β-アミノ酸は、アミノ酸を構成する炭素鎖中に不飽和結合を有していてもよい。

上記したα-アミノ酸およびβ-アミノ酸は、D体、L体、DL体のいずれでもよいが、天然型のL体が好ましい。

【0016】

上記アミノ酸残基は、アミノ酸を構成するアミノ基またはアミノ酸側鎖上に1ないし2個の置換基を有していてもよい。

上記した「アミノ基上の置換基」としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいピペリジニル基などが好ましい。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>3-12</sub>シクロアルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>4-12</sub>シクロアルカジエニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基（好ましくはフェニル基）、C<sub>7-15</sub>アラルキル基（好ましくはベンジル基、フェネチル基）、アダマンチル基、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル基などが挙げられる。

該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素）；シアノ基；アシル基で置換されてもよい水酸基；ヒドロキシメチル基；1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール基または置換されていてもよい複素環基でモノーまたはジー置換されてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで「アシル基で置換されてもよい水酸基」におけるアシル基としては、例えば前記した化合物I-aにおけるA環の置換基として例示したアシル基が挙げられる。

「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール基」におけるC<sub>6</sub>-14アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

また、「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えばピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基などが挙げられる。

該C<sub>6</sub>-14アリール基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）；シアノ基；ニトロ基；C<sub>1</sub>-6アルキル基；1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基；カルボキシル基；カルバモイル基；C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基（好ましくはメタンスルホニル基）；C<sub>1</sub>-6アルキル基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノスルホニル基（好ましくはジメチルアミノスルホニル基）などが挙げられる。

前記「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基は、特に好ましくは、5-ニトロ-2-ピリジルアミノ基、5-シアノ-2-ピリジルアミノ基、2-ピリミジルアミノ基、2-ピラジルアミノ基等である。

前記「置換されていてもよいピペリジニル基」における置換基としては、例えばC<sub>1</sub>-6アルキル基；ヒドロキシメチル基；前記「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール基または置換されていてもよい複素環基でモノーまたはジー置換されてもよいアミノ基」において例示した「置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリール基」および「置換されていてもよい複素環基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

#### 【0017】

上記「アミノ酸側鎖上の置換基」としては、例えば置換されていてもよい炭化水素基、水酸基、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-10アルコキシ基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

ここで、「置換されてもよい炭化水素基」における炭化水素としては、例えばC<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>3</sub>-12シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-10アルケニル基、C<sub>3</sub>-12シクロアルケニル基などが挙げられる。

該炭化水素基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニルアミノ基（好ましくはアセチルアミノ基）、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、複素環基（好ましくはピリジル）などが挙げられる。

上記「アシル基」としては、置換されていてもよい含窒素複素環カルボニル基が好ましい。該「置換されていてもよい含窒素複素環」としては、例えばハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素）、シアノ基、ニトロ基、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基（例、トリフルオロメチル基）、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキル基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基およびC<sub>1</sub>-6アルキルオキシカルボニル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい含窒素複素環（好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール等）などが挙げられる。

上記「置換されてもよいアミノ基」における置換基としては、例えばカルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6アルキルオキシカルボニル基および含窒素複素環基（好ましく

はピリジル）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基などが挙げられる。これらの置換基は、アミノ酸側鎖上にある、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミノ基などと結合していてもよい。

**【0018】**

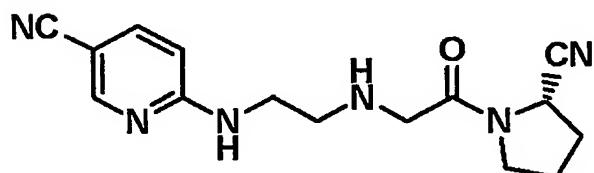
式(II)で表される化合物の塩としては、式(I)で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

式(II)で表される化合物は、無水和物であっても、水和物であってもよく、さらにプロドラッグであってもよい。

**【0019】**

式(II)で表される化合物の好適な例としては、式

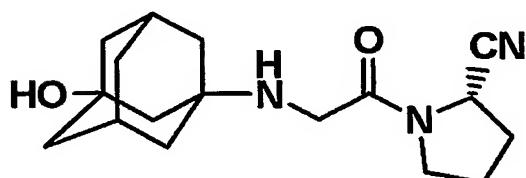
**【化3】**



で表される(2S)-1-{[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル}アミノ|アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (DPP-728) (W098/19998に記載)、

式

**【化4】**



で表される(2S)-1-{[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (LAF237) (W000/34241に記載)、

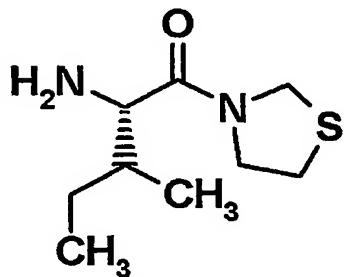
(2S)-1-{[(1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}-2-シアノ-ピロリジン (W002/30890に記載)、

(2S)-1-{[(ピラジン-2-イル)アミノ]エチル}アミノ|アセチル}-2-シアノ-ピロリジン、(S)-1-{[5-(N,N-ジメチルアミノスルホニル)-2-ピリジルアミノ]-2-メチル-2-プロピルアミノ}アセチル-2-ピロリジンカルボニトリル (K-361) (W002/51836に記載)、

などのN-(N'-置換グリシル)-2-シアノ-ピロリジン誘導体；

式

**【化5】**



で表されるL-threo-イソロイシル チアゾリジン (P32/98)、L-allo-イソロイシル チアゾリジン、L-threo-イソロイシル ピロリジン、L-allo-イソロイシル ピロリジン、L-バリル ピロリジンなどのチアゾリジンあるいはピロリジン誘導体 (W001/72290などに記載)；などが挙げられる。

## 【0020】

(3) W001/55105に記載されたN-置換 2-シアノピロールおよび2-シアノピロリン誘導体。好ましくは、(S,S)-1-(2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボニトリル。

(4) W002/02560に記載された複素環化合物。好ましくは、7-ベンジル-8-[6-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン。

(5) W001/68603に記載された、シクロプロパンと縮環したピロリジン誘導体。好ましくは、(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチリル]-3-シアノ-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン。

(6) W002/14271に記載されたプロリン誘導体。好ましくは、(2S)-1-[(2S,4S)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)アミノ-2-ピロリジニルカルボニル]-2-シアノピロリジン。

(7) W002/38541に記載されたシアノピロリジン誘導体。好ましくは、(2S,4S)-1-[(2S,3S)-2-アミノ-3-メチル-ペントノイル]-2-シアノ-4-フルオロピロリジン、(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(1-ヒドロキシメチル)シクロペンチルアミノ]アセチルピロリジン、(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3-アダマンチルアミノ)アセチルピロリジン。

(8) W002/02560, WO 03/055881, WO 03/040174, WO 03/037327, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/000180, WO 03/000181, EP 1258476, WO 0251836, WO 02/68420, US 6432969等に記載された化合物；P93/01など。

## 【0021】

本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤（以下、本発明の剤と略記することがある）は、DPP-IV阻害薬をそのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とした後に、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に投与することができる。

本発明の剤中のDPP-IV阻害薬の含量は、DPP-IV阻害薬の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～80重量%である。

前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、ブルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、ブルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

## 【0022】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピ

レンゲリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

#### 【0023】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

#### 【0024】

本発明の剤の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、点眼剤、経肺剤（吸入剤）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。また、これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

本発明の剤は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

#### 【0025】

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ -化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン

、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

#### 【0026】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーレD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

#### 【0027】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

上記した各種製剤の中でも、利便性あるいはコンプライアンスに優れる経口剤が好ましい。

#### 【0028】

本明細書中、「スルフォニルウレア2次無効糖尿病」における「スルフォニルウレア2次無効」とは、「膵 $\beta$ 細胞のATP感受性K<sup>+</sup>チャネル（以下、K<sub>ATP</sub>チャネルと略記することがある）を構成するスルフォニルウレア受容体1（SUR1）に結合してK<sub>ATP</sub>チャネルを閉鎖し、細胞膜に脱分極を生じさせることにより、膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進する薬剤（例、スルフォニルウレア化合物、速効性インスリン分泌促進薬）」を連続あるいは長期（例えば2週間以上、好ましくは4週間以上）投与した場合に十分な血糖低下効果が得られない状態を意味する。

上記スルフォニルウレア化合物としては、スルフォニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルフォニルウレア骨格を有さないが、スルフォニルウレア化合物と同様に膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例

えばレパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

スルフォニルウレア2次無効は、スルフォニルウレア化合物あるいは速効性インスリン分泌促進薬のいずれに起因するものであってもよい。

### 【0029】

また、「スルフォニルウレア2次無効糖尿病」における糖尿病としては、例えば1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、IFG (Impaired Fasting Glucose)、IFG (Impaired Fasting Glycemia)、糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症 (例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壞疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害] などが挙げられる。なかでも、2型糖尿病が好ましい。

本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

### 【0030】

本発明の剤の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、活性成分であるDPP-IV阻害薬を通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～2回投与することが望ましい。

### 【0031】

本発明の剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明の剤と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明の剤と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の剤の活性成分であるDPP-IV阻害薬1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

### 【0032】

前記糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの胰臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等））、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、（マレイン酸）ロシグリタゾン、GI-262570、レグリキサン（Reglixane）（JT-T-501）、ネットグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、KR-P-297、CS-011、FK-614、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、BMS-298585、EML-16336、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\gamma$ アンタゴニスト、PPAR $\gamma/\alpha$ デュアルアゴニスト、 $\alpha$ -ケルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩））、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib（8,35）

hGLP-1 (7,37 NH<sub>2</sub>]、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸）、β3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095）等が挙げられる。

### 【0033】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレstattt、エパルレstattt、ゼナレstattt、ゾボルレstattt、ミナルレstattt、フィダレstattt、SNK-860、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロphin産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど））、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、LY-333531）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン）が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ペペリジン-4-酢酸など）、フィブロート系化合物（例、ベザフィブロート、クロフィブロート、シムフィブロート、クリノフィブロート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミン）、プロポコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ-oryzanol)）等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラブリル、デラブリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL-0671、NIP-121）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパンアミン、クロベンゾレックス）、臍リバーゼ阻害薬（例、オルリストット）、β3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチニン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）等が挙げられる。

### 【0034】

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、

アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

#### 【0035】

抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン(例、ワルファリンカリウム)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatrobam))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))などが挙げられる。

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤などである。

#### 【0036】

本発明は、さらに、「DPP-IV阻害薬を含有してなる、スルフォニルウレア2次無効糖尿病患者用インスリン分泌促進剤」に関する。

ここで、DPP-IV阻害薬およびスルフォニルウレア2次無効糖尿病としては、前記と同様のものが挙げられる。

上記したインスリン分泌促進剤は、DPP-IV阻害薬を用いて、前記スルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤と同様に製造し、使用することができる。該インスリン分泌促進剤は、具体的にはスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤として有用である。

本発明は、さらに、「DPP-IV阻害薬を含有してなる、スルフォニルウレア受容体1結合性化合物(例、スルフォニルウレア化合物、速効性インスリン分泌促進薬)の刺激により閉鎖不能となったATP感受性K<sup>+</sup>チャネルの閉鎖剤」に関する。

ここで、DPP-IV阻害薬、スルフォニルウレア化合物および速効性インスリン分泌促進薬としては、前記と同様のものが挙げられる。

上記した閉鎖剤は、DPP-IV阻害薬を用いて、前記スルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤と同様に製造し、使用することができる。該閉鎖剤は、具体的にはスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤として有用である。

#### 【0037】

本発明は、以下の実施例および実験例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例および実験例において、2-[3-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-インキノリニル]オキシ|アセトアミド一水和物を化合物Aと略記する。

#### 【0038】

##### 実施例1

化合物A(150mg)、乳糖(1184mg)、コーンスター(360mg)、HPC-L(商品名、日本曹達(株)製)(60mg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(商品名:ECG505、五徳薬品(株)製)(60mg)、結晶セルロース(商品名:アビセル、旭化成工業(株)製)(172mg)およびステアリン酸マグネシウム(14mg)を乳鉢で混合した。得られる混合物のうち200mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製)を用いて打錠し、直径8mmの錠剤を得た。

#### 【0039】

##### 実験例1

###### [N-STZ-1.5ラットの作製法]

生後1.5日の雄性WKYラットにストレプトゾシン(STZ)(120mg/kg体重)を投与し、2型糖尿病モデルであるN-STZ-1.5ラットを作製した。

N-STZ-1.5ラット（雄性、24匹）にグリベンクラミド（10mg/kg体重/日）を4週間にわたって経口投与してスルフォニルウレア2次無効2型糖尿病モデルとした後、ラットをA～D群の4群（各6匹）に分け、A群（対照群）には0.5%メチルセルロース懸濁液を、B群にはグリベンクラミド（10mg/kg体重）を、C群にはナテグリニド（50mg/kg体重）を、D群には化合物A（3mg/kg体重）を、それぞれ経口投与した。

ついで、各ラットに1g/kg体重のグルコース液を経口投与し、グルコース液投与前と投与10および60分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値および血漿インスリン値を測定した。

なお、血漿グルコース値は、LタイプワコーGlu2（商品名、和光純薬工業株式会社）を用いて酵素法により測定し、血漿インスリン値は、シオノリアインスリンキット（商品名、シオノギ製薬株式会社）を用いてラジオイムノアッセイにより測定した。

グルコース液投与60分後（糖負荷0～60分後）の血漿グルコース上昇値およびグルコース液投与10分後（糖負荷0～10分後）の血漿インスリン上昇値を、それぞれ【表1】および【表2】に示す。表中の値は平均値（n=6）を示す。

[表1]

| 群            | 血漿グルコース上昇値(mg/dl) |
|--------------|-------------------|
| A群(対照)       | 172.72            |
| B群(グリベンクラミド) | 180.65            |
| C群(ナテグリニド)   | 185.95            |
| D群(化合物A)     | 134.83            |

[表2]

| 群            | 血漿インスリン上昇値(μU/ml) |
|--------------|-------------------|
| A群(対照)       | 19.37             |
| B群(グリベンクラミド) | 18.03             |
| C群(ナテグリニド)   | 18.76             |
| D群(化合物A)     | 44.06             |

【表1】に示されるように、スルフォニルウレア2次無効2型糖尿病ラットにグリベンクラミド（スルフォニルウレア化合物）やナテグリニド（速効性インスリン分泌促進薬）を投与しても、血漿グルコース低下効果は得られなかつたが、化合物A（DPP-IV阻害薬）を投与した場合には、優れた血漿グルコース低下効果が得られた。

また、【表2】に示されるように、スルフォニルウレア2次無効2型糖尿病ラットにグリベンクラミド（スルフォニルウレア化合物）やナテグリニド（速効性インスリン分泌促進薬）を投与しても、血漿インスリン上昇効果はほとんど得られなかつたが、化合物A（DPP-IV阻害薬）を投与した場合には、優れた血漿インスリン上昇効果が得られた。

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0040】

本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがつて十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏するスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤を提供する。

【解決手段】ジペプチジルペプチダーゼ-IV阻害薬を含有してなるスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤。

【選択図】なし

特願 2003-345740

出願人履歴情報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏名 武田薬品工業株式会社